

4/7/1

DIALOG(R)File 352:DERWENT WPI

(c)1997 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

009732345 WPI Acc No: 94-012195/02

Related WPI Accession(s): 86-103236

XRAM Acc No: C94-005571

Blood hypolipidaemic agent with low toxicity - contains hyaluronic acid (salt) for treating menopausal disorders, sickness etc.

Patent Assignee: (SEKK ) SEIKAGAKU KOGYO CO LTD

Number of Patents: 002

Number of Countries: 001

Patent Family:

CC Number	Kind	Date	Week	
JP 5320058	A	931203	9402	(Basic)
JP 94062425	B2	940817	9431	

Priority Data (CC No Date): JP 84167775 (840813); JP 92322870 (840813)

Applications (CC,No,Date): JP 84167775 (840813); JP 92322870 (840813)

Filing Details: JP94062425 Based on JP 5320058

Abstract (Basic): JP 05320058 A

Blood hypolipidaemic agents comprise hyaluronic acid or its salts. Also claimed are agents comprising 0.01-5 pts.wt. hyaluronic acid or its salts, 1-40 pts.wt. chondroitin sulphate, its alkali metal salts, or alkaline earth metal salts, 0.5-20 pts.wt. lecithin, and 35-98.5 pts.wt. proteins.

Other components such as vitamins, plant extracts (e.g. Panax ginseng), amino acids, and minerals can be added. Values of total cholesterol, neutral lipids, and phospholipids were lowered in blood samples in an assay using rabbits given for 60 days a feed contg. 5% a compsn. comprising 10% an aq. soln. of 1% Na hyaluronate (mol.wt. 700,000), 15% Na chondroitin sulphate (mol.wt. 10,000), 5% lecithin, and 79% soybean proteins.

USE/ADVANTAGE - The agents have low toxicity. The agents are used for the maintenance of physical stamina, recovery from fatigue, for improvement of unpleasant sensations in the stomach and abdominal region, menopausal disorders, sickness caused by drinking, and physical weakness, and for nourishment and toxicity. Agents contg. hyaluronic acid can also exert constipation improving activity. Dwg.0/0

Derwent Class: B04;

Int Pat Class: A61K-031/685; A61K-031/725; A61K-037/02

Derwent Registry Numbers: 1833-U; 1875-U

(19)日本国特許庁 ( J P )

(12) 公 開 特 許 公 報 ( A )

(11)特許出願公開番号

特開平5-320058

(43)公開日 平成 5 年(1993)12月 3 日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/725	A D N	8314-4C		
31/685	A C R	8314-4C		
37/02		8314-4C		

審査請求 有 発明の数 2 (全 8 頁)

(21)出願番号	特願平4-322870	(71)出願人	000195524
(62)分割の表示	特願昭59-167775の分割		生化学工業株式会社
(22)出願日	昭和59年(1984) 8 月13日		東京都中央区日本橋本町 2 丁目 1 番 5 号
		(72)発明者	山上 吉成
			神奈川県横須賀市久里浜 7 - 3 - 1 生化学工業株式会社久里浜事業所内
		(72)発明者	大黒 義雄
			東京都中央区日本橋本町 2 - 9 - 8 生化学工業株式会社内
		(72)発明者	武藤 輝
			神奈川県横須賀市久里浜 7 - 3 - 1 生化学工業株式会社久里浜事業所内
		(74)代理人	弁理士 津国 肇 (外 1 名)

(54)【発明の名称】 ヒアルロン酸含有血中脂質低下剤

(57)【要約】

【構成】 ヒアルロン酸又はその塩を含有する血中脂質低下剤。

【効果】 ヒアルロン酸又はその塩を含有する血中脂質低下剤は、血中脂質低下作用を有し、通常の体力維持、疲労回復、胃部・下腹部の不快感、動脈硬化、更年期障害、わる酔、滋養強壮、虚弱体質などに広く適用される。

## 【特許請求の範囲】

\*【請求項2】 ヒアルロン酸又はその塩 0.01  
～5重量部、

【請求項1】 ヒアルロン酸又はその塩を含有すること  
を特徴とする血中脂質低下剤。

\*

コンドロイチン硫酸又はそのアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属塩

1～40重量部

レシチン

0.5～20重量部及び

蛋白質

35～98.5重量部

からなることを特徴とする血中脂質低下剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、健康増進・維持剤に関し、更に詳しくは、ヒアルロン酸含有血中脂質低下剤に関する。

【0002】

【従来の技術】ヒアルロン酸及びコンドロイチン硫酸は、軟骨を中心に一般に動物の結合組織に分布するムコ多糖類の一種であり、組織中では、それぞれ蛋白質と結合し、プロテオグリカンとして存在している。

【0003】ヒアルロン酸は、通常、ナトリウム塩として用いられ、薬理学的には、組織修復作用、鎮痛作用などを有することが知られている。

【0004】コンドロイチン硫酸は、通常、ナトリウム塩として用いられ、薬理学的には、脂血清澄作用、抗凝固作用、細胞賦活作用、解毒作用、鎮痛作用などを有することが知られている。

【0005】しかしながら、ヒアルロン酸、コンドロイ※  
ヒアルロン酸又はその塩

コンドロイチン硫酸又はそのアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属塩

レシチン

蛋白質

からなることを特徴とするものである。

【0009】本発明において、ヒアルロン酸は、精製したものをを用いてもよいし、未精製のものをを用いてもよい。この場合、本発明の第二の血中脂質低下剤においては、未精製品中のヒアルロン酸換算量が、前記範囲内であり、未精製品中の蛋白質量と新たに添加する蛋白質の総量が前記範囲内になるように配合すればよい。

【0010】ヒアルロン酸を未精製品として得るには、例えば、サメ、クジラなどの水産動物若しくは牛、豚、馬、羊などの哺乳動物の軟骨、臍帯若しくは皮、鳥類のトサカ若しくは肉垂を原料とし、中性塩法、酵素法、オートクレーブ法などの公知の方法に従って抽出し、脂肪・固形分などを除去した後、乾燥すればよい。また、脂肪・固形分などを除去した後、蛋白分解酵素を用いて除蛋白処理し、アルコール沈殿による公知の方法に従って精製すれば、ヒアルロン酸又はその塩を精製された状態で得ることができる。更に、細菌由来のヒアルロン酸又はその塩を公知の方法に従って精製したものをを用いてもよい。

10 【0006】

【発明が解決しようとする課題】そこで、本発明者らは、ヒアルロン酸及びコンドロイチン硫酸の健康増進・維持剤としての有効利用について鋭意研究を重ねた結果、ヒアルロン酸又はその塩単独並びにヒアルロン酸又はその塩、コンドロイチン硫酸又はその塩、レシチン及び蛋白質を一定の割合に配合した組成物が血中脂質低下作用を持ち、血中脂質の上昇を抑えて動脈硬化を防ぎ、新陳代謝が活発になり、体力の増進、維持がもたらされるという、血中脂質低下剤として優れた特性を有することを見い出し、本発明を完成するに至った。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明の第一の血中脂質低下剤は、ヒアルロン酸又はその塩を含有することを特徴とするものである。

【0008】本発明の第二の血中脂質低下剤は、

0.01～5重量部、

1～40重量部、

0.5～20重量部及び

35～98.5重量部

【0011】ヒアルロン酸の塩としては、通常、ナトリウム塩を用いるが、カリウム塩を用いてもよい。

【0012】本発明の第二の血中脂質低下剤において、コンドロイチン硫酸は、精製したものをを用いてもよいし、プロテオグリカンの形態で用いてもよい。この場合、プロテオグリカン中のコンドロイチン硫酸換算量が前記範囲内であり、プロテオグリカン中の蛋白質量と新たに添加する蛋白質の総量が前記範囲内になるように配合すればよい。

40

【0013】コンドロイチン硫酸をプロテオグリカンの形態で得るには、例えば、サメ、クジラなどの水産動物、牛、豚などの哺乳動物又は鳥等の軟骨を原料とし、中性塩法、アルカリ法、酵素法、オートクレーブ法などの公知の方法に従って抽出し、脂肪・固形分などを除去した後、乾燥すればよい。また、脂肪・固形分を除去した後、更に蛋白分解酵素を用いて除蛋白処理し、アルコール沈殿による公知の方法に従って精製すれば、コンドロイチン硫酸又はその塩を精製された状態で得ることができる。

50

【0014】コンドロイチン硫酸の塩としては、通常、ナトリウム塩を用いるが、カルシウム塩、カリウム塩などを用いてもよい。

【0015】蛋白質としては、プロテオグリカン由来のもの他、通常、卵白由来の蛋白又は全卵白、牛乳蛋白、ゼラチンなどの動物性蛋白質及び大豆蛋白などの植物性蛋白質などを用いることができる。

【0016】ヒアルロン酸又はその塩の配合割合が前記下限未満であると、血中脂質低下作用が不十分となる。

【0017】本発明の血中脂質低下剤には、主成分であるヒアルロン酸又はその塩並びにコンドロイチン硫酸又はその塩、レシチン及び蛋白質の他に、ビタミンA、B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>、C、D、E、パントテン酸、ニコチン酸アミド、ビオチン、葉酸、イノシトール、タウリン、人参エキスのような植物エキス、各種アミノ酸、各種ミネラルなどを適宜配合することができる。

【0018】本発明の血中脂質低下剤は、通常、液剤、顆粒剤、錠剤、トローチ又はカプセル剤として用いる。使用に際しては、通常、本発明品を1回にヒアルロン酸として1～300mg、1日当たり1～3回服用する。

【0019】

【実施例】以下、実施例及び処方例により本発明を更に詳細に説明するが、これらは、本発明の範囲を何ら制限するものではない。

【0020】実施例

(1) 検体の調製

以下に示す本発明品の液剤(検体A、B、C及びD)及び比較例の液剤(検体E及びF)を調製した。

【0021】検体A：0.1%ヒアルロン酸ナトリウム水溶液

検体B：ヒアルロン酸ナトリウム(分子量約700,000)1%、コンドロイチン硫酸ナトリウム(分子量約10,000)1.5%、レシチン5%及び大豆蛋白7.9%を含む組成物の10%水溶液

【0022】検体C：ヒアルロン酸ナトリウム(分子量約700,000)1%、軟骨抽出物9.4%(コンドロイチン硫酸ナトリウム1.4%、蛋白質8.0%に相当する)及びレシチン5%を含む組成物の10%水溶液。軟骨抽出物は豚気管軟骨を121℃に120分間保った後、遠心分離し、脂肪・固形分を除去して得られた抽出

液を噴霧乾燥して得たもので、このものはコンドロイチン硫酸ナトリウム13.7%、蛋白質86.3%を含有していた。

【0023】検体D：鶏冠抽出物16%(ヒアルロン酸ナトリウム1%、蛋白質1.5%に相当する)、コンドロイチン硫酸ナトリウム(分子量約10,000)1.5%、レシチン5%及び大豆蛋白6.4%を含む組成物の10%水溶液

鶏冠抽出物は鶏冠を121℃に60分間保った後、遠心分離し、脂肪・固形分を除去して得られた抽出液を乾燥して得たもので、このものはヒアルロン酸ナトリウム6.5%、蛋白質93.5%を含有していた。

【0024】検体E：1.5%コンドロイチン硫酸ナトリウム水溶液

検体F：0.5%レシチン懸濁液

【0025】(2) 血中脂質低下作用

(a) 実験方法

日本白色種雄性ウサギ(体重2.2～2.5kg)を1群5羽用いた。粉末飼料(日本クレア(株)製)にコレステロールを1%添加し、更に以下のように各種成分を添加して固型飼料化して各種検体を調製した。

【0026】検体a：ヒアルロン酸ナトリウムを0.05%添加した。

検体b：前記検体Bと同一組成物を5%添加した。

検体c：前記検体Cと同一組成物を5%添加した。

検体d：前記検体Dと同一組成物を5%添加した。

検体e：コンドロイチン硫酸ナトリウムを0.75%添加した。

検体f：レシチンを0.25%添加した。

【0027】飼料を1日100g/羽与え、実験開始直前並びに開始後10、20、40及び60日目に採血し、総コレステロール、中性脂肪及び磷脂質を金井泉、他編著、臨床検査法提要(昭和47年12月20日発行、第26版、金原出版(株))に準じて測定した。対照には、コレステロールを1%添加した粉末飼料を固型化したものを与えた。

【0028】(b) 結果

【0029】

【表1】

40

表 1 総コレステロール mg/dl

	投 与 前		1 0 日 後		2 0 日 後		4 0 日 後		6 0 日 後	
	測 定 値	平 均 値	測 定 値	平 均 値	測 定 値	平 均 値	測 定 値	平 均 値	測 定 値	平 均 値
検体 a	9 ~ 40	21	80 ~ 250	160	153 ~ 405	270	195 ~ 604	470	320 ~ 700	655
検体 b	18 ~ 48	25	68 ~ 200	150	115 ~ 300	250	250 ~ 500	430	290 ~ 830	640
検体 c	15 ~ 45	27	55 ~ 250	145	140 ~ 350	260	230 ~ 540	440	295 ~ 730	650
検体 d	14 ~ 30	21	58 ~ 225	155	135 ~ 360	250	225 ~ 520	455	305 ~ 780	670
検体 e	17 ~ 42	32	73 ~ 277	140	216 ~ 418	380	205 ~ 825	640	406 ~ 950	750
検体 f	16 ~ 50	28	220 ~ 430	370	305 ~ 830	600	430 ~ 1120	710	603 ~ 1250	850
対 照	8 ~ 42	21	280 ~ 630	460	450 ~ 1050	820	710 ~ 1225	1100	750 ~ 1650	1250

【表 2】

表2 中性脂肪 mg/dl

	投与前		10日後		20日後		40日後		60日後	
	測定値	平均値	測定値	平均値	測定値	平均値	測定値	平均値	測定値	平均値
検体a	43～72	60	55～108	74	35～87	59	36～90	68	60～110	80
検体b	60～110	80	45～105	60	54～90	55	43～85	58	49～90	75
検体c	60～105	70	43～95	65	40～105	60	47～95	72	42～90	70
検体d	62～117	95	41～126	80	54～90	75	52～108	72	48～102	68
検体e	67～128	96	51～126	85	50～115	75	91～127	102	156～253	202
検体f	49～90	75	59～122	89	91～127	103	87～126	109	126～248	195
対照	34～97	62	36～67	50	65～114	81	112～158	130	196～342	260

【表3】

表3 磷 脂 質 mg/dl

	投 与 前		1 0 日 後		2 0 日 後		4 0 日 後		6 0 日 後	
	測 定 値	平 均 値	測 定 値	平 均 値	測 定 値	平 均 値	測 定 値	平 均 値	測 定 値	平 均 値
検体a	62 ~ 90	78	121 ~ 249	210	208 ~ 358	300	253 ~ 419	350	350 ~ 505	477
検体b	62 ~ 90	80	184 ~ 309	250	206 ~ 350	270	181 ~ 410	300	378 ~ 550	470
検体c	65 ~ 97	85	180 ~ 287	230	213 ~ 345	260	206 ~ 430	310	358 ~ 550	480
検体d	82 ~ 130	105	170 ~ 313	240	211 ~ 340	270	198 ~ 405	305	327 ~ 575	465
検体e	64 ~ 103	87	196 ~ 309	277	248 ~ 390	330	497 ~ 588	530	650 ~ 760	710
検体f	83 ~ 120	101	190 ~ 335	260	268 ~ 440	350	426 ~ 589	510	619 ~ 886	740
対 照	61 ~ 89	70	206 ~ 406	300	425 ~ 703	570	703 ~ 823	760	890 ~ 1029	950

【0032】以上の結果から明らかな如く、本発明品、即ち検体a、検体b、検体c及び検体dを与えた群は、何れも他の群に比し、総コレステロール、中性脂肪、磷脂質が著しく低い値を示し、血中脂質の増加を抑制することを示した。

【0033】(3) 便秘に対する作用

便秘で苦しんでいる人の中、便通が週1回の人22人、

週2回の人31人に前記検体B、C又はDに相当する組成物検体B'、C'、及びD'をそれぞれ1回当たり1.5gを1日に3回、連日7日間服用させた結果は次の通りであった。

【0034】

40 【表4】

表4 便秘改善作用

	週 1 回 の 人			週 2 回 の 人		
	検体B'	検体C'	検体D'	検体B'	検体C'	検体D'
	8人	7人	7人	11人	10人	10人
改 善 <sup>1)</sup>	2	1	2	4	3	3
改 良 <sup>2)</sup>	4	4	3	4	5	5
変化なし	2	2	2	3	2	2

注 <sup>1)</sup> : 服用開始2~3日目から毎日通じのある人<sup>2)</sup> : 服用開始3日目から隔日又は毎日通じのある人

【0035】以上の結果より明らかな如く、本発明品は  
何れも便秘に対して顕著な改善効果を示した。

【0036】(4)急性毒性  
ヒアルロン酸ナトリウムの単独経口投与による急性毒性  
値を測定したところ、以下に示す結果を得た。

【0037】

【表5】

表5

	ddY系マウス	ウィスター系ラット
♂	1,200mg/kg以上 (0/10)	1,200mg/kg以上 (0/10)
♀	1,200mg/kg以上 (0/10)	1,200mg/kg以上 (0/10)

【0038】また、ヒアルロン酸ナトリウム1%、コン  
ドロイチン硫酸ナトリウム15%、レシチン5%及び大  
豆蛋白79%よりなる本発明品の経口投与による急性毒  
性値を測定したところ、以下に示す結果を得た。

【0039】

【表6】

表6

	ddY系マウス	ウィスター系ラット
♂	15,000mg/kg 以上 (0/10)	15,000mg/kg 以上 (0/10)
♀	15,000mg/kg 以上 (0/10)	15,000mg/kg 以上 (0/10)

【0040】以上の結果より明らかな如く、本発明品は

極めて低毒性であった。

【0041】処方例1

鶏冠抽出物 16g

(ヒアルロン酸ナトリウム 1g

蛋白質 15g に相当する)

20 ゼラチン 84g

を混和し、常法に従って、顆粒とした。

【0042】処方例2

ヒアルロン酸ナトリウム 1g

乳糖 99g

パルミチン酸レチノール 9,000ビタミン

A単位

塩酸チアミン 100mg

ビタミンB<sub>2</sub> 60mgビタミンB<sub>6</sub> 60mg

30 ビタミンC 1,000mg

パントテン酸カルシウム 50mg

ニコチン酸アミド 200mg

酢酸トコフェロール 50mg

エルゴカルシフェロール 8,000国際単位

を混和し、常法に従って、顆粒とした。

【0043】処方例3

ヒアルロン酸ナトリウム 3g

乾燥卵白 97g

塩酸チアミン 50mg

40 ビタミンB<sub>2</sub> 25mgビタミンB<sub>6</sub> 25mg

パントテン酸カルシウム 25mg

ニコチン酸アミド 100mg

メチオニン 100mg

アスパラギン酸ナトリウム 300mg

塩酸リジン 100mg

カルニチン 200mg

グリセロリン酸カルシウム 300mg

人參エキス 50mg

を混和し、水を加えて全量を1,000mlとした。



## 【0044】処方例4

ヒアルロン酸ナトリウム	0.5g
コンドロイチン硫酸ナトリウム	25g
レシチン	5g
乾燥蛋白	69.5g

を混和し、常法に従って、顆粒とした。

## 【0045】処方例5

ヒアルロン酸ナトリウム	2g
軟骨抽出物	94g
(コンドロイチン硫酸ナトリウム 14g	
蛋白質	80g に相当する)
レシチン	4g

を混和し、常法に従って顆粒とし、カプセルに充填した。

## 【0046】処方例6

鶏冠抽出物	16g
(ヒアルロン酸ナトリウム 1g	
蛋白質	15g に相当する)
コンドロイチン硫酸ナトリウム	10g
レシチン	3g
ゼラチン	71g

を混和し、常法に従って顆粒とした。

## 【0047】処方例7

ヒアルロン酸ナトリウム	1g
コンドロイチン硫酸ナトリウム	30g
レシチン	3g
ゼラチン	66g
パルミチン酸レチノール	9,000ビタミン
A単位	
塩酸チアミン	100mg
ビタミンB <sub>2</sub>	60mg

ビタミンB <sub>6</sub>	60mg
ビタミンC	1,000mg
パントテン酸カルシウム	50mg
ニコチン酸アミド	200mg
酢酸トコフェロール	50mg
エルゴカルシフェロール	8,000国際単位

を混和し、常法に従って、顆粒とした。

## 【0048】処方例8

ヒアルロン酸ナトリウム	3g
コンドロイチン硫酸ナトリウム	10g
レシチン	2g
乾燥蛋白	85g
塩酸チアミン	50mg
ビタミンB <sub>2</sub>	25mg
ビタミンB <sub>6</sub>	25mg
パントテン酸カルシウム	25mg
ニコチン酸アミド	100mg
メチオニン	100mg
アスパラギン酸ナトリウム	300mg
塩酸リジン	100mg
カルニチン	200mg
グリセリン酸カルシウム	300mg
人參エキス	50mg

を混和し、水を加えて全量を1,000mlとした。

## 【0049】

【発明の効果】本発明の血中脂質低下剤は、血中脂質低下作用を持ち、通常の体力維持、疲労回復、胃部・下腹部の不快感、動脈硬化、更年期障害、わる酔、滋養強壮、虚弱体質などに広く適用される。更に、本発明の第二の血中脂質低下剤は、便秘改善作用をも併せ持つ。